

非アルコール性脂肪性肝炎由来肝細胞がんの高精度 検出および高感度病理評価法の開発

著者	太田 嶺人
号	88
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3864号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126330

氏 名	おおた みねと 太田 嶺人
学 位 の 種 類	博士 (医 学)
学位授与年月日	平成 31 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学 位 論 文 題 目	非アルコール性脂肪性肝炎由来肝細胞がんの高精度検出および 高感度病理評価法の開発
論 文 審 査 委 員	主査 教授 亀井 尚 教授 権田 幸祐 教授 高瀬 圭 教授 植田 琢也

論 文 内 容 要 旨

肝細胞がん (HCC) は予後不良の疾患であり、世界的には悪性新生物のうち、死因の第 2 位を占める。肝細胞がんの原因は、以前は B 型・C 型肝炎ウイルスを起因とした慢性肝炎や肝硬変が多かったが、抗ウイルス薬により治癒が見込まれるため、ウイルス性肝炎自体は減少傾向にある。一方で、食生活の西欧化に伴い、生活習慣病による脂肪肝が増加している。その結果、肝細胞がんに占める非 B 非 C 型肝細胞がんが増加しており、特に非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に由来する HCC が急増している。脂肪肝からの発がん機序は、糖尿病、高脂血症、炎症反応、遺伝子多型、腸管微生物など複数の因子が関与しており、詳細は不明である。脂肪肝患者が急増している一方で、サーベイランスの検査手段や検査間隔に関するガイドラインが決まっていないのが現状である。治療は、外科切除が第一選択だが、初期症状がないため診断時には切除不可能なほど進行している場合も多い。以上のことから、NASH-HCC の発がんメカニズムの解明、そしてその概念を応用した早期発見技術の開発、およびサーベイランスに必要な検査マーカーの開発が急務となっている。

ナノテクノロジーは化学、工学、物理学、生物学など様々な分野で革新をもたらしてきた。医学においては、主にナノメートルサイズの微粒子 (ナノ粒子) が、疾病の診断システム、温熱療法、ドラッグデリバリーシステムの研究など幅広く利用されている。金ナノ粒子は古くから研究が行われてきた最も研究報告の多いナノ材料の一つである。我々のグループでは、これまで 15nm の金ナノ粒子を合成し、その表面にポリエチレングリコール (PEG) 鎖を担持させ、血液滞留性を高めた高感度 CT 造影剤の開発を行ってきた。この金ナノ粒子は血管透過性・滞留性亢進効果

(書式 1 2)

(EPR 効果) によって腫瘍血管から漏出して腫瘍組織へ集積し、担がんマウスの微小腫瘍のイメージングを可能とした。

本研究では、NASH-HCC の発がんメカニズム解析を目的として、NASH モデルマウスを用い出来るだけ微小な腫瘍のイメージングを試みた。金ナノ粒子が EPR 効果により微小腫瘍に集積することを利用し、高分解能の X 線 CT 装置を応用することで、 $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下の超微小腫瘍の CT イメージングに成功した。また標的とする微小腫瘍含有の組織切片の可視化に CT イメージングを応用し、特定の微小腫瘍を同定・摘出する技術開発を行った。この方法で単離した大きさの異なる複数の腫瘍の免疫染色を行い、がん進展メカニズムの解析を行った。その結果、超微小腫瘍においては、GLUT1 や PTEN タンパク質の僅かな発現パターンの変化が、がんの進行へ関与していることが示唆された。NASH-HCC では、糖尿病、高脂血症、炎症反応、遺伝子変異、腸管微生物、などが発がん段階にて複雑に相互作用していると考えられている。これらの要因の蓄積が腫瘍増悪に関与しているのかもしれない。NASH-HCC の発がんメカニズムは不明な点が多いが、本研究により、腫瘍の進展に関連するタンパク質を解析する基盤技術の確立ができた。本技術の応用により、NASH-HCC の進展機序の理解が深まるとともに、得られた概念がスクリーニングマーカーの開発や治療薬の開発へつながることが期待される。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目

非アルコール性脂肪性肝炎由来肝細胞がんの高精度検出および高感度病理評価法の開発

所属専攻・分野名医科学専攻.....・消化器外科学.....分野.....

学籍番号 B5MD5023氏名 太田嶺人.....

肝細胞がん（HCC）は悪性新生物のうち、世界で2番目に多い死因である予後不良な疾患である。近年、生活の西欧化に伴い、生活習慣病による脂肪肝が増加している。その結果、肝細胞がんを占める非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に由来する HCC が急増している。脂肪肝からの発がん機序は、糖尿病、高脂血症、炎症反応、遺伝子多型、腸管微生物など複数の因子が関与しており、詳細は不明である。脂肪肝患者が急増している一方で、サーベイランスの検査手段や検査間隔に関するガイドラインが決まっていないのが現状である。以上のことから、NASH-HCC の早期発見技術の開発、発がんメカニズムの解明、およびサーベイランスに必要な検査マーカーの開発が急務となっている。

ナノ医学は、ナノメートルサイズの微粒子を用いることで、疾病の診断システム、温熱療法、ドラッグデリバリーシステムの研究など幅広く利用されている。これまで、15nm の金ナノ粒子を合成し、表面にポリエチレングリコール鎖を担持させ、血液滞留性を高めた高感度 CT 造影剤の開発を行ってきた。この金ナノ粒子は血管透過性・滞留性亢進効果（EPR 効果）によって腫瘍血管から漏出して腫瘍組織へ集積し、担がんマウスの微小腫瘍のイメージングを可能としてきた。

本研究では、NASH-HCC の発がんメカニズム解析を目的として、NASH モデルマウスを用い、微小腫瘍イメージングを試みた。金ナノ粒子が EPR 効果により微小腫瘍に集積することを利用し、高分解能の X 線 CT 装置を応用することで、500 μ m 以下の超微小腫瘍の CT イメージングに成功した。また標的とする微小腫瘍含有の組織切片の可視化に CT イメージングを応用し、特定の微小腫瘍を同定・摘出する技術開発を行った。この方法で単離した大きさの異なる複数の腫瘍の免疫染色を行い、がん進展メカニズムの解析を行った。その結果、超微小腫瘍においては、糖輸送体である GLUT1 やがん抑制遺伝子である PTEN タンパク質の僅かな発現パターンの変化が、がんの進行へ関与していることが示唆された。本研究により、腫瘍の進展に関連するタンパク質を解析する基盤技術の確立ができた。本技術の応用により、NASH-HCC の進展機序の理解が深まるとともに、得られた概念がスクリーニングマーカーの開発や治療薬の開発へつながることが期待される。

本研究は NASH-HCC の従来法を上回る 1mm 以下の超微小腫瘍をイメージングし、さらに、実際に摘出して発がん機序について検討した初めての研究である。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。